



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENT- UND  
MARKENAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 101 12 367 A 1**

⑤① Int. Cl.<sup>7</sup>:  
**A 01 N 43/80**

⑲ Aktenzeichen: 101 12 367.1  
⑳ Anmeldetag: 15. 3. 2001  
㉑ Offenlegungstag: 26. 9. 2002

DE 101 12 367 A 1

⑦① Anmelder:  
Bayer AG, 51373 Leverkusen, DE

⑦② Erfinder:  
Wachtler, Peter, Dr., 47800 Krefeld, DE; Kugler,  
Martin, Dr., 42799 Leichlingen, DE

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

- ⑤④ Mikrobizide Mischungen  
⑤① Die Erfindung betrifft synergistische Mischungen aus  
Methyl-2H-isothiazol-3-on und 2-Brom-2-nitropropandiol  
zur Bekämpfung von Mikroorganismen in technischen  
Materialien.

*neu Zusammensetzung: MIT + BNPD*  
*neu "Tinten"*

DE 101 12 367 A 1

- [0001] Die vorliegende Anmeldung betrifft neue mikrobizide Mischungen, Verfahren zu deren Herstellung, neue mikrobizide Mittel auf Basis dieser Mischungen sowie die Verwendung dieser Mischungen und Mittel zum Schutz von technischen Materialien vor Befall durch Mikroorganismen.
- [0002] Es ist seit langem bekannt, dass die Wirkstoffklasse der 4-Isothiazolin-3-one zur Herstellung mikrobizider Formulierungen verwendet werden kann. Auch mikrobizide Gemische enthaltend Verbindungen dieser Wirkstoffklasse sind bekannt. So z. B. das kommerziell viel genutzte 3 : 1-Gemisch aus 5-Chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on (CMTT) und 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on (MIT). Allerdings ist diese aus dem Stand der Technik bekannte Mischung noch verbesserungswürdig, insbesondere im Hinblick auf ihre toxikologische Verträglichkeit. Es wird nämlich der Komponente CMTT im Zusammenhang mit bestimmten Anwendungen eine gewisse allergisierende Wirkung zugeschrieben. Die Komponente MIT alleine erreicht jedoch nicht die nötige mikrobiologische Wirksamkeit.
- [0003] Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, eine neue mikrobizide Mischung bereitzustellen, die die oben dargestellten Nachteile vermeidet.
- [0004] Es wurde neue Mischungen gefunden aus 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on (MIT) und 2-Brom-2-nitropropan-1-ol (Bronopol = BNPD) die eine gute toxikologische Verträglichkeit besitzen und überraschenderweise eine synergistische Wirksamkeit aufweisen.
- [0005] Der Wirkstoff Bronopol ist ebenfalls bekannt und wird in der industriellen Konservierung sowie in der Konservierung kosmetischer Produkte eingesetzt. Das Wirkungsspektrum von Bronopol umfasst sowohl gram-positive wie gram-negative Bakterien, in höheren Konzentrationen auch Pilze und Hefen.
- [0006] Die vorliegende Erfindung betrifft demnach Mischungen enthaltend eine antimikrobiell wirksame Menge an 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on (MIT) und 2-Brom-2-nitropropan-1-ol (BNPD).
- [0007] Die erfindungsgemäße Mischung zeichnet sich durch eine synergistische Wirkungsweise aus. Das bedeutet, dass die zum Schutz technischer Produkte einzusetzenden Wirkstoffmengen, verglichen mit den nötigen Konzentrationen im Falle der jeweiligen Einzelwirkstoffe, herabgesetzt werden können, was zu einer ökonomischeren Verwendung führt, unter anwendungstechnischen Gesichtspunkten vorteilhaft ist und einen Beitrag zur Erhöhung der Konservierungsqualität darstellt. Die erfindungsgemäßen Mischungen können in bekannter Weise durch Mischen der einzelnen Komponenten hergestellt werden.
- [0008] Die erfindungsgemäßen Mischungen weisen eine starke Wirkung gegen Mikroorganismen auf. Sie können im Materialschutz zum Schutz technischer Materialien insbesondere zum Schutz von wässrigen technischen Flüssigkeiten und wasserhaltigen Produkten gegen Befall durch unerwünschte Mikroorganismen wie Bakterien und Schimmelpilze, sowie Hefen und Schleimorganismen verwendet werden. Beispielhaft, jedoch ohne zu limitieren seien die folgenden Mikroorganismen genannt:
- Alternaria wie *Alternaria tenuis*, Aspergillus wie *Aspergillus niger*, Chaetomium wie *Chaetomium globosum*, Fusarium wie *Fusarium solani*, Lentinus wie *Lentinus tigrinus*, Penicillium wie *Penicillium glaucum*; Alcaligenes wie *Alcaligenes faecalis*, Bacillus wie *Bacillus subtilis*, Escherichia wie *Escherichia coli*, Pseudomonas wie *Pseudomonas aeruginosa* oder *Pseudomonas fluorescens*, Staphylococcus wie *Staphylococcus aureus*; Candida wie *Candida albicans*, Geotrichum wie *Geotrichum candidum*;
- [0009] Bevorzugt eignen sich die erfindungsgemäßen Mischungen zum Schutz von technischen wasserhaltigen Flüssigkeiten und wasserhaltigen technischen Produkten, die anfällig sind gegen den Befall mit Mikroorganismen.
- [0010] Beispielhaft, jedoch ohne zu limitieren seien die folgenden wasserhaltigen technischen Flüssigkeiten und Produkte genannt:
- Anstrichmittel, Farben, Putze und sonstige Beschichtungsmittel
  - Stärkelösungen, -dispersionen oder Slurrys oder andere auf Basis von Stärke hergestellte Produkte wie z. B. Druckverdicker
  - Slurrys anderer Rohstoffe wie Farbpigmente (z. B. Eisenoxidpigmente, Rußpigmente, Titandioxidpigmente) oder Slurrys von Füllstoffen wie Kaolin oder Calciumcarbonat
  - Betonadditive beispielsweise auf Basis von Melasse oder Ligninsulfonaten
  - Leime und Klebstoffe auf Basis der bekannten tierischen, pflanzlichen oder synthetischen Rohstoffe
  - Polymerdispersionen auf Basis von z. B. Polyacrylat, Polystyrol-acrylat, Styrol-butadien u. a.
  - Detergentien und Reinigungsmittel für den technischen und Haushaltsbedarf
  - Mineralöle oder Mineralölprodukte (wie z. B. Dieselmotorenöle)
  - Hilfsmittel für die Leder-, Textil- oder fotochemische Industrie
  - Vor- und Zwischenprodukte der chemischen Industrie, z. B. bei der Farbstoffproduktion und -lagerung.
  - Tinten oder Tuschen
  - Wachs- und Tonemulsionen
- [0011] Die erfindungsgemäßen Mischungen können zusätzlich einen oder mehrere weitere biozide Wirkstoffe enthalten. Als Mischungspartner seien beispielhaft die folgenden Verbindungen genannt:
- Benzylalkohol  
Formaldehyd und Formaldehyd-Depotstoffe  
Benzylhemiformal  
N-Methylolharnstoff  
Dimethylolharnstoff  
Ethylen glykolhemiformal  
Ethylen glykol-bis-hemiformal  
1,2-Dibrom-2,4-dicaynobutan

BIT (Benzisothiazolinon)  
Tektamer 38 (1,2-Dibrom-2,4-dicyano-butan)  
2-n-Octylisothiazolin-3-on  
Iodpropargylbutylcarbamate.

[0012] Die in den erfindungsgemäßen Mischungen enthaltenen Mengen der Komponenten 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on (MIT) und Bronopol (BNPD) können über einen weiten Bereich variieren. Um eine breite antimikrobielle Wirkung zu erzielen, liegt das Verhältnis Methyl-2H-isothiazol-3-on (MIT) zu Bronopol (BNPD) normalerweise im Gewichtsverhältnis von 100 : 1 bis 1 : 50; bevorzugt 15 : 1 bis 1 : 10, besonders bevorzugt 5 : 1 bis 1 : 1.

[0013] Die erfindungsgemäßen Mischungen können den wasserhaltigen technischen Produkten oder Flüssigkeiten in Abhängigkeit von ihren jeweiligen physikalischen und/oder chemischen Eigenschaften entweder separat in Form der Einzelwirkstoffe zudosiert werden, wobei je nach vorliegendem Konservierungsproblem eine individuelle Einstellung des Konzentrationsverhältnisses vorgenommen werden kann. Die Wirkstoffmischung kann aber auch direkt, nach Überführung in eine übliche Formulierung, wie z. B. einer Lösung, Emulsion, Suspension, Pulver, Schaum, Paste, Granulat, Aerosol oder als Feinstverkapselung in polymeren Stoffen verwendet werden.

[0014] Diese Formulierungen können in an sich bekannter Weise hergestellt werden, z. B. durch Vermischen der Wirkstoffe mit Streckmitteln, also flüssigen Lösungsmitteln, unter Druck stehenden verflüssigten Gasen und/oder festen Trägerstoffen, gegebenenfalls unter Verwendung von oberflächenaktiven Mitteln, also Emulgiermitteln und/oder Dispergiertmitteln und/oder schaumerzeugenden Mitteln. Im Falle der Benutzung von Wasser als Streckmittel können z. B. auch organische Lösungsmittel als Hilfslösungsmittel verwendet werden. Als flüssige Lösungsmittel kommen im wesentlichen infrage: Alkohole, wie Butanol oder Glykol sowie deren Ether und Ester, Ketone, wie Aceton, Methyläthylketon, Methylisobutylketon oder Cyclohexanon, stark polare Lösungsmittel, wie Dimethylformamid oder Dimethylsulfoxid, sowie Wasser; mit verflüssigten gasförmigen Streckmitteln oder Trägerstoffen sind solche Flüssigkeiten gemeint, welche bei normaler Temperatur und unter Normaldruck gasförmig sind, z. B. Aerosol-Treibgase, wie Halogenkohlenwasserstoffe sowie Butan, Propan, Stickstoff und Kohlendioxid; als feste Trägerstoffe kommen infrage: z. B. natürliche Gesteinsmehle, wie Kaoline, Tonerden, Talkum, Kreide, Quarz, Attapulgit, Montmorillonit oder Diatomeenerde und synthetische Gesteinsmehle, wie hochdisperse Kieselsäure, Aluminiumoxid und Silikate; als feste Trägerstoffe für Granulate kommen infrage: z. B. gebrochene und fraktionierte natürliche Gesteine wie Calcit, Marmor, Bims, Sepiolith, Dolomit sowie synthetische Granulate aus anorganischen und organischen Mehlen sowie Granulate aus organischem Material wie Sägemehl, Kokosnussschalen, Maiskolben und Tabakstengel; als Emulgier- und/oder schaumerzeugende Mittel kommen infrage: z. B. nicht ionogene und anionische Emulgatoren, wie Polyoxäthylen-Fettsäureester, Polyoxäthylen-Fettalkohol-Ether, z. B. Alkylarylpolglykolether, Alkylsulfonate, Alkylsulfate, Arylsulfonate sowie Eiweißhydrolysate; als Dispergiertmittel kommen infrage: z. B. Ligninsulfitaugen und Methylcellulose.

[0015] Es können in den Formulierungen Haftmittel wie Carboxymethylcellulose, natürliche und synthetische, pulverige, körnige oder latexförmige Polymere verwendet werden, wie Gummiarabicum, Polyvinylalkohol, Polyvinylacetat, sowie natürliche Phospholipide, wie Kephaleine und Lecithine und synthetische Phospholipide. Weitere Additive können mineralische und vegetabile Öle sein.

[0016] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind mikrobizide Mittel enthaltend eine Mischung aus 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 2-Brom-2-nitropropan-1-ol sowie Streckmittel und gegebenenfalls oberflächenaktive Mittel.

[0017] Die erfindungsgemäßen mikrobiziden Mittel enthalten die Wirkstoffe Methyl-2H-isothiazol-3-on (MIT) und Bronopol (BNPD) in einer Konzentration von (bezogen auf die Summe der Einzelwirkstoffe) 0,5 bis 50 Gew.-%, vorzugsweise 1,0 bis 30 Gew.-%, insbesondere 5,0 bis 20 Gew.-%, sowie 5 bis 30 Gew.-% an Streckmitteln und gegebenenfalls 0,5 bis 5,0 Gew.-% an oberflächenaktiven Mitteln.

[0018] Die Anwendungskonzentrationen der erfindungsgemäß zu verwendenden Mischungen richtet sich nach der Art und dem Vorkommen der zu bekämpfenden Mikroorganismen sowie nach der Zusammensetzung des zu schützenden Materials. Die optimale Einsatzmenge kann durch Testreihen ermittelt werden. Im allgemeinen liegen die Anwendungskonzentrationen im Bereich von 0,01 bis 2 Gew.-%, vorzugsweise von 0,05 bis 1,0 Gew.-% der erfindungsgemäßen Mischung, bezogen auf das zu schützende Material.

[0019] Die erfindungsgemäßen Mischungen weisen eine synergistische Wirksamkeit auf. Der gefundene Synergismus lässt sich über folgenden mathematischen Ansatz ermitteln (s. F. C. Kull, P. C. Elisman, H. D. Sylwestrowicz und P. K. Mayer, Appl. Microbiol. 9, 538 (1961):

$$\text{synergistischer Index (SI)} = \frac{Q_A}{Q_A} + \frac{Q_B}{Q_B}$$

mit

$Q_A$  = Menge Komponente A in der Wirkstoffmischung, die den gewünschten Effekt, d. h. kein mikrobielles Wachstum, erzielt.

$Q_A$  = Menge Komponente A, die allein eingesetzt, das Wachstum der Mikroorganismen unterdrückt.

$Q_B$  = Menge Komponente B in der Wirkstoffmischung, die das Wachstum der Mikroorganismen unterdrückt.

$Q_B$  = Menge Komponente B, die allein eingesetzt, das Wachstum der Mikroorganismen unterdrückt.

[0020] Ein synergistischer Index von  $SI < 1$  zeigt für die jeweilige Mischung einen synergistischen Effekt an.

[0021] Beispielhaft, ohne zu limitieren, wird anhand der nachfolgenden Berechnungen die synergistische Wirkungsverstärkung für die erfindungsgemäßen Mischungen dokumentiert.

## Beispiel 1

Synergismus BNPD/MIT

Testkeim: *Bacillus subtilis*

5 In Klammern = Gewichtsverhältnisse der reinen Wirkstoffe

$$\text{synergistischer Index (SI)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

10

15		MHK-Werte gegen <i>Bacillus subtilis</i> (in ppm)	SI
	BNPD ( $Q_A$ )	10	---
20	MIT ( $Q_B$ )	25	---
		$Q_a / Q_b$	
	BNPD/MIT (50:1)	5 / 0,1	0,50
25	BNPD/MIT(25:1)	3,75 / 0,15	0,38
	BNPD/MIT (12,5:1)	5 / 0,4	0,52
30	BNPD/MIT (10:1)	2,5 / 0,25	0,28
	BNPD/MIT (7,5:1)	2,5 / 0,33	0,25
	BNPD/MIT (5:1)	1,5 / 0,3	0,16
35	BNPD/MIT (2,5:1)	1,5 / 0,6	0,16
	BNPD/MIT (1:1)	1,25 / 1,25	0,17
40	BNPD/MIT (1:2,5)	0,8 / 2	0,16
	BNPD/MIT (1:5)	0,4 / 2	0,12
	BNPD/MIT (1:7,5)	0,5 / 3,75	0,20
45	BNPD/MIT (1:10)	0,5 / 5	0,25
	BNPD/MIT (1:25)	0,5 / 12,5	0,55

50 [0022] Die erfindungsgemäßen Kombinationen weisen eine ausgeprägte synergistische Wirkung auf.

## Beispiel 2

Synergismus BNPD/MIT

55 Testkeim: *Pseudomonas fluorescens*

In Klammern = Gewichtsverhältnisse der reinen Wirkstoffe

60

65

# DE 101 12 367 A 1

$$\text{synergistischer Index (SI)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

	MHK-Werte gegen <i>Pseudomonas fluorescens</i> (in ppm)	SI
BNPD (Q <sub>A</sub> )	10	---
MIT (Q <sub>B</sub> )	10	---
	Q <sub>a</sub> / Q <sub>b</sub> (in ppm)	
BNPD/ MIT (50:1)	5 / 0,1	0,51
BNPD/MIT(25:1)	5 / 0,2	0,52
BNPD/MIT (12,5:1)	5 / 0,4	0,54
BNPD/MIT (10:1)	2,5 / 0,25	0,28
BNPD/MIT (7,5:1)	2,5 / 0,33	0,25
BNPD/MIT (5:1)	2 / 0,4	0,24
BNPD/MIT (2,5:1)	2 / 0,8	0,28
BNPD/MIT (1:1)	1,25 / 1,25	0,25
BNPD/MIT (1:2,5)	0,8 / 2	0,28
BNPD/MIT (1:5)	0,4 / 2	0,24
BNPD/MIT (1:7,5)	0,33 / 2,5	0,28
BNPD/MIT (1:10)	0,25 / 2,5	0,27
BNPD/MIT (1:25)	0,1 / 2,5	0,26

Beispiel 3

Synergismus BNPD/MIT  
 Testkeim: *Pseudomonas aeruginosa*  
 In Klammern = Gewichtsverhältnisse der reinen Wirkstoffe

$$\text{synergistischer Index (SI)} = \frac{Q_a}{Q_A} + \frac{Q_b}{Q_B}$$

5

10		MHK-Werte gegen <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (in ppm)	SI
	BNPD (Q <sub>A</sub> )	10	---
	MIT (Q <sub>B</sub> )	10	---
15		Q <sub>a</sub> / Q <sub>b</sub> (in ppm)	
	BNPD/ MIT (50:1)	12,5 / 0,25	> 1
20	BNPD/MIT(25:1)	12,5 / 0,5	> 1
	BNPD/MIT (12,5:1)	12,5 / 1	> 1
	BNPD/MIT (10:1)	5 / 0,5	0,55
25	BNPD/MIT (7,5:1)	5 / 0,66	0,57
	BNPD/MIT (5:1)	4 / 0,8	0,48
30	BNPD/MIT (2,5:1)	4 / 1,6	0,56
	BNPD/MIT (1:1)	1,8 / 1,8	0,36
35	BNPD/MIT (1:2,5)	0,8 / 2	0,28
	BNPD/MIT (1:5)	0,4 / 2	0,24
	BNPD/MIT (1:7,5)	0,33 / 2,5	0,28
40	BNPD/MIT (1:10)	0,25 / 2,5	0,28
	BNPD/MIT (1:25)	0,1 / 2,5	0,26

45 [0023] Die erfindungsgemäßen Kombinationen weisen eine deutliche synergistische Wirkung auf.

#### Patentansprüche

1. Mischung enthaltend eine antimikrobiell wirksame Menge an 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on und 2-Brom-2-nitro-1,3-propandiol.
2. Mischung gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass das Gewichtsverhältnis von Methyl-2H-isathiazol-3-on zu 2-Brom-2-nitropropandiol von 100 : 1 bis 1 : 50 beträgt.
3. Mikrobizide Mittel, enthaltend eine Mischung gemäß Anspruch 1, Streckmittel und gegebenenfalls oberflächenaktive Mittel.
4. Verfahren zum Schutz von technischen Materialien vor Befall durch Mikroorganismen, dadurch gekennzeichnet, dass man die technischen Materialien mit einer Mischung gemäß Anspruch 1 oder einem Mittel gemäß Anspruch 3, versetzt oder behandelt.
5. Verfahren gemäß Anspruch 4, dadurch gekennzeichnet, dass es sich bei den technischen Materialien um wasserhaltige, technische Flüssigkeiten oder wasserhaltige, technische Produkte handelt.
6. Verwendung von Mischungen gemäß Anspruch 1 oder Mitteln gemäß Anspruch 3, zum Schutz von technischen Materialien vor Befall durch Mikroorganismen.
7. Verfahren zur Herstellung von Mitteln gemäß Anspruch 3, dadurch gekennzeichnet, dass eine Mischung gemäß den Ansprüchen 1 bis 2 mit Streckmitteln und gegebenenfalls oberflächenaktiven Mitteln versetzt wird.
8. Verfahren zur Herstellung von Mischungen, gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass man die Einzelkomponenten gegebenenfalls unter Zugabe von Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemischen vermischt.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

EP/EP2004/005458

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 C09D11/00 A01N31/08

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 7 C09D

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the International search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 1 122 286 A (SEIKO EPSON CORP) 8 August 2001 (2001-08-08) paragraphs '0047!', '0048!', '0550!', '0651!'; claim 16	1-4, 7, 8
Y	-----	1-9
Y	WO 01/62859 A (FERN WILLIAM ALBERT ; AVECIA LTD (GB); HOPPER ALAN JOHN (GB)) 30 August 2001 (2001-08-30) page 6, lines 12,16,17,27, paragraph 60	1-9
A	US 2002/164266 A1 (KUGLER MARTIN ET AL) 7 November 2002 (2002-11-07) paragraph '0029!'; claims	1-9
	----- -/-	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\* & \* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

27 September 2004

Date of mailing of the international search report

07/10/2004

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Ellrich, K

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

**PCT/EP2004/005458**

**C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT**

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p> <b>DATABASE WPI</b>  <b>Section Ch, Week 200062</b>  <b>Derwent Publications Ltd., London, GB;</b>  <b>Class D22, AN 2000-641442</b>  <b>XP002298014</b>  <b>&amp; JP 2000 226545 A (KONICA CORP)</b>  <b>15 August 2000 (2000-08-15)</b>  <b>abstract</b>    <div style="text-align: center;">-----</div> </p>	1-9